

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(A0)

(3) 17

(11) N° de publication :
(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

2 324 312

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 76 28048

(54) Procédé de préparation de médicaments actifs par application orale ou anale.

(51) Classification internationale (Int. Cl.²). A 61 K 47/00.

(22) Date de dépôt 17 septembre 1976, à 15 h 38 mn.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *Demande de brevet déposée en République Fédérale d'Allemagne le
18 septembre 1975, n. P 25 41 685.7 au nom de la demanderesse.*

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 15 du 15-4-1977.

(71) Déposant : Société dite : TOPFER G.M.B.H., résidant en République Fédérale d'Allemagne.

(72) Invention de :

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Plasseraud.

La présente invention due à Johann Baptist MAYER concerne un procédé de préparation de médicaments actifs par application orale ou anale, et adjuvants alimentaires dont les substances actives telles quelles ne présentent aucune action lors de l'ap-
5 plication orale ou anale.

De nombreuses substances actives utilisées en thérapie humaine et vétérinaire sont totalement ou partiellement décomposées dans le système gastro-intestinal et ne peuvent donc plus être résorbées sous forme active dans l'intestin. Ces substances
10 actives perdent leur efficacité lors de leur passage dans le système gastro-intestinal et ne peuvent de ce fait pas être administrées par voie orale ou anale. Ceci par exemple est le cas pour toutes les substances actives dont l'efficacité est liée à une structure peptide, donc en particulier pour des hormones et
15 enzymes.

La fraction protéinique de ces substances actives, comme toutes les autres albumines absorbées par exemple par voie orale, se trouve scindée dans le système gastro-intestinal par protéolyse de sorte qu'une résorption de la substance active originelle est
20 impossible dans l'intestin.

Ces substances actives ne peuvent être administrées, lorsque la thérapeutique les rend nécessaires, que par voie intramusculaire, intraveineuse ou sous-cutanée. Ces types d'application sont liés chez les patients, en particulier s'il s'agit d'un traitement
25 de longue durée, à de nombreuses difficultés et inconvénients.

Un exemple caractéristique en est le diabète mellitus, pour lequel le patient doit recevoir sa vie durant des doses intramusculaires d'insuline. Du fait que le diabète mellitus apparaît fréquemment déjà chez l'enfant et le nourrisson, il serait souhaitable pour ces personnes de pouvoir se dispenser des injections
30 quotidiennes. Jusqu'à présent toutefois, une application orale d'insuline n'a pas été possible parce que l'insuline, étant un oligopeptide typique, est scindée par protéolyse dans le système gastro-intestinal et de ce fait perd son efficacité. Ce problème
35 n'apparaît pas seulement pour l'insuline, mais aussi pour bien d'autres substances actives.

En conséquence, la présente invention a pour but de fournir un procédé du genre indiqué, qui permette aussi, à partir de substances actives qui, comme telles, ne présentent aucune efficacité
40 lors de l'application orale ou anale, médicaments et adjuvants

alimentaires, de faire en sorte que ces substances soient actives par application orale ou anale.

Le problème est résolu, conformément à la présente invention, en incorporant les substances actives dans des micro-organismes.

5 Bien qu'on ne connaisse pas le mécanisme précis de l'efficacité des médicaments et adjuvants alimentaires préparés selon l'invention, on suppose que le complexe du micro-organisme et de la substance active, lors de l'application orale, parvient, en passant par l'estomac et le duodénum sans être modifié par les
10 enzymes qui s'y trouvent, dans l'intestin grêle et le gros intestin, où le micro-organisme se trouve détruit et la substance active ainsi libérée est résorbée en totalité à travers la paroi intestinale. Grâce à la présente invention, il devient possible pour la première fois d'appliquer des substances actives en thé-
15 rapeutique, en particulier des hormones et des enzymes, qui jusqu'à présent ne pouvaient être administrées que par voie intramusculaire, intra-veineuse ou sous-cutanée, d'une façon simple, à savoir orale ou anale. Un autre avantage, particulièrement précieux économiquement, du procédé selon la présente invention
20 réside dans le fait que les substances actives n'ont pas à être extrêmement pures avant leur administration, en particulier, elles n'ont pas à être débarrassées des albumines étrangères adhérentes dont l'introduction directe dans la circulation sanguine pourrait provoquer des troubles.

25 De préférence, les micro-organismes sont desséchés avant l'incorporation des substances actives, et il est en outre avantageux que l'ensemble de la préparation soit séché, avec ou sans dessiccation préalable des micro-organismes.

Les substances actives incorporées dans les micro-organismes
30 selon l'invention peuvent être présentées de façon connue sous une forme quelconque d'administration, en particulier sous la forme de capsules, comprimés, granulés, gels, suppositoires ou sous la forme de solutions buvables ou de poudres mangeables.

Des exemples préférés de mise en oeuvre de l'invention
35 consistent à utiliser à titre de micro-organisme Bacterium bifidum et à titre de substance active, l'insuline.

L'exemple suivant servira à expliquer plus amplement l'invention.

Exemple :

40 On cultive Lactobacillus bifidus, de façon en elle-même

connue et on isole les bactéries du milieu de culture, on les sèche ensuite ou on les lyophilise. On mélange intensément 10 g de B. bifidum isolé avec 10 ml d'une solution habituelle d'insuline (correspondant à 400 Unités Internationales d'insuline).

- 5 On peut administrer le mélange par voie orale soit tel quel, soit après dessiccation.

Le mélange peut additionnellement être mélangé avec des véhicules pharmaceutiques habituels, inertes et être préparé sous la forme de capsules, de comprimés, de granulés ou de supposi-
10 toires.

Pour parvenir à la même efficacité lors de l'application orale, il est nécessaire d'avoir environ quatre fois plus que la dose administrée par voie intramusculaire, c'est-à-dire qu'on a besoin d'environ 1600 UI. d'insuline lors de l'application orale
15 ou anale selon l'invention, si l'on doit parvenir au même effet que celui auquel on parvient avec 400 UI par voie intra-musculaire.

REVENDEICATIONS

- 1.- Procédé de préparation de médicaments et d'adjuvants alimentaires, pour application orale ou anale, dont les substances actives telles quelles ne présentent aucun effet par application orale ou anale, caractérisé en ce qu'on incorpore les substances actives dans des micro-organismes.
- 2.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que les micro-organismes sont séchés avant l'incorporation des substances actives.
- 3.- Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que l'ensemble de la préparation est séché.
- 4.- Procédé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce qu'on utilise à titre de micro-organisme, Bacterium bifidum (Lactobacillus bifidus).
- 5.- Procédé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'on utilise l'insuline à titre de substance active.

